

· 基础研究 ·

缺血再灌注的兔肾动脉阻力指数与肾组织 TNF- α 表达的相关性研究*陈晓梅, 李明星 Δ , 李昆萍, 宣吉晴

(泸州医学院附属医院腹部超声诊断科, 四川泸州 646000)

摘要:目的 探讨肾组织肿瘤坏死因子(TNF- α)表达与肾缺血再灌注(I/R)后肾动脉阻力指数(RI)的相关性,为评价肾缺血再灌注损伤(IRI)的发生提供可行方法。方法 将 48 只大白兔随机分为假手术组、I/R 组。应用彩色多普勒血流显像(CDFI)监测各组大白兔主肾动脉(MRA)、段动脉(SRA)、叶间动脉(IRA)的 RI 变化,免疫组化检测肾组织中 TNF- α 的表达。结果 与假手术组比较,I/R 组大白兔再灌注 2 h 肾动脉无明显 RI 改变,再灌注 8 h 及 24 h 分别出现 SRA、IRA 的 RI 增大及 MRA、SRA、IRA 的 RI 增大($P < 0.05$)。I/R 组 8、24 h 大白兔肾组织的 TNF- α 表达水平高于假手术组($P < 0.05$)。各组 MRA、SRA 和 IRA 的 RI 与肾组织 TNF- α 表达呈正相关($P < 0.05$)。结论 利用 CDFI 检测缺血再灌注的肾动脉的 RI 是一种无创、及时的评价肾 IRI 发生的可行方法。

关键词:肾动脉;再灌注损伤;血管阻力;肿瘤坏死因子 α ;超声检查,多普勒,彩色

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2011.34.017

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2011)34-3474-03

A correlative study on the resistance index of rabbit renal artery after ischemia-reperfusion and the TNF- α expression in renal tissue*Chen Xiaomei, Li Mingxing Δ , Li Kunping, Xuan Jiqing

(Department of Diagnostic Abdominal Ultrasound, Affiliated Hospital of Luzhou Medical College, Luzhou, Sichuan, 646000, China)

Abstract: Objective To explore the correlation of expression of tumor necrosis factor-alpha(TNF- α) in renal tissue and the resistance index (RI) of renal artery after renal ischemia-reperfusion(I/R), and provide a feasible method to evaluate the occurrence of renal I/R injury. **Methods** 48 rabbits were randomly divided into sham operation group and I/R group. Color Doppler flow imaging (CDFI) was adopted to monitor the changes of RI of main renal artery (MRA), segmental renal artery (SRA) and interlobar renal artery (IRA) of rabbits in each group. Immunohistochemistry was employed to detect the expression of TNF- α in renal tissue. **Results** Compared with sham operation group, RI of renal artery showed no significant changes in rabbits subjected to 2 hours of reperfusion in I/R group, while that of SRA, IRA and that of MRA, SRA, IRA increased in rabbits subjected to 8 and 24 hours of reperfusion in I/R group, respectively($P < 0.05$). Level of TNF- α expression in renal tissue of rabbits in I/R 8, 24 h group was higher than that in sham operation group($P < 0.05$). RI of MRA, SRA and IRA in each group had positive correlation with its TNF- α expression in renal tissue($P < 0.05$). **Conclusion** Detection the RI of renal artery after I/R by CDFI is a feasible method with non-invasion to evaluate timely the occurrence of renal IRI.

Key words: renal artery; reperfusion injury; vascular resistance; tumor necrosis factor-alpha; ultrasonography, Doppler, color

肾缺血再灌注(Ischemia / Reperfusion, I/R)与诸多肾脏疾病的发病有密切关联,是造成缺血性急性肾衰竭和影响移植肾早期功能恢复的主要因素。如何早期及时、准确、无创的检测肾缺血再灌注损伤(Ischemia Reperfusion Injury, IRI)的程度一直是研究的热点。彩色多普勒血流显像(Color Doppler Flow Imaging, CDFI)可以直观显示肾动脉的血流情况,并能定量分析血流参数,对临床诊断肾 IRI 有很大帮助^[1]。肿瘤坏死因子- α (Tumor necrosis factor- α , TNF- α)是创伤或感染后机体最早产生的多功能细胞因子之一,在组织器官的再灌注损伤中起重要作用^[2]。本研究旨在运用 CDFI 监测肾 I/R 早期 24 h 内不同时间段肾动脉阻力指数(Resistance Index, RI)变化;同时用免疫组化方法(SABC)检测肾组织中 TNF- α 的含量,并分析肾动脉 RI 与肾组织 TNF- α 的表达变化之间的相关性。

1 材料与方法

1.1 材料 健康成年日本大白兔 48 只,雌雄不限,体质量 1.8~2.4 kg,由泸州医学院实验动物中心提供。将 48 只大白

兔随机分为假手术组 24 只、I/R 组 24 只,其中假手术组及 I/R 组又按再灌注时间长短的不同分为 2、8、24 h 3 个时间点,每个时间点 8 只。

1.2 方法

1.2.1 仪器与方法 CDFI 采用 GE Logiq 9 超声诊断仪,高频线阵探头,中心频率 10.0 MHz,调整仪器设置,总增益为 100,深度 5 cm,量程 0~60 cm/s,声束与血流方向夹角小于 60°,确保图像显示清晰。肾动脉 RI 的采集均由同一实验人员操作并尽可能在原来测量位置进行重复测量,以减少由于测量手法及测量部位的不同造成的测量误差,所有参数均测量 3 次取平均值并保存图像。免疫组化方法采用的 TNF- α 试剂盒购自上海沪峰生物有限公司。

1.2.2 动物模型建立^[3-5] 在 25 °C 室温下,以 2% 戊巴比妥钠 1.5 mL/kg 沿兔耳缘静脉注射麻醉。麻醉成功后,对左肾区进行脱毛处理,尽量暴露皮肤。(1)假手术组:经腹作正中切口,无菌切除右肾后,缝合关闭腹腔,防止体温下降和水分流

失。应用 CDFI 观察左肾血流分布情况,用脉冲多普勒取样容积分别于左肾门部主动脉(master renal artery, MRA)、肾窦部段动脉(segment renal artery, SRA)、肾椎体两侧缘叶间动脉(interlobar arterial renal, IRA)获取 3 个以上稳定一致的血流频谱,测量 RI。(2)I/R 组:经腹作正中切口,无菌切除右肾。分离左肾动脉、静脉,以无创性动脉夹夹闭左肾动静脉造成缺血,夹闭标准为缺血后的肾脏由鲜红色转为黑红色且 CDFI 显示左肾无血流信号。用血管钳暂时钳夹腹壁,防止体温下降和水分流失。1 h 后松开动脉夹,恢复灌注,此时左肾由黑红色转为暗红色且 CDFI 显示左肾有血流信号,缝合关闭腹腔,建模成功。分别于再灌注 2、8、24 h 测量左肾动脉的 RI 参数,方法同假手术组。

1.2.3 TNF- α 测定 各组完成左肾动脉 RI 测量后,在低温条件下切除左肾,取部分左肾组织待测。肾组织经脱水、透明、浸蜡和包埋,切成 3 μ m 石蜡切片做 HE 染色,200 倍光镜下观察。采用 SABC 测定肾组织中 TNF- α 表达:200 倍光镜下观察,细胞质呈棕黄色着染者为蛋白阳性细胞,未见棕黄色着染者为蛋白表达阴性细胞。每张切片随机选取 10 个视野,采用 Image Plus Pro 6.0 图像分析软件进行分析,计算阳性细胞的平均光密度(OD)值。

1.3 统计学处理 采用 SPSS17.0 统计软件,计量资料均以 $\bar{x} \pm s$ 表示。组间、组内参数比较采用方差齐性检验、单因素方差分析;各组肾动脉 RI 与肾组织 TNF- α 活性变化的关系采用直线相关分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 肾 I/R 后肾动脉血流动力学的变化 二维超声声像图均清晰显示大白兔左侧肾脏,CDFI 显示各组肾动脉血流充盈良好。I/R 组再灌注 2 h 与假手术组比较,MRA、SRA、IRA 的 RI 差异无统计学意义($P > 0.05$)(图 1、2);I/R 组再灌注 8 h 与假手术组比较,MRA 的 RI 变化差异无统计学意义($P > 0.05$),SRA、IRA 均出现 RI 增大($P < 0.05$)(图 3);I/R 组再灌注 24 h 与假手术组比较,MRA、SRA、IRA 均出现 RI 增大($P < 0.05$)(图 4)。各组肾动脉血流参数见表 1。

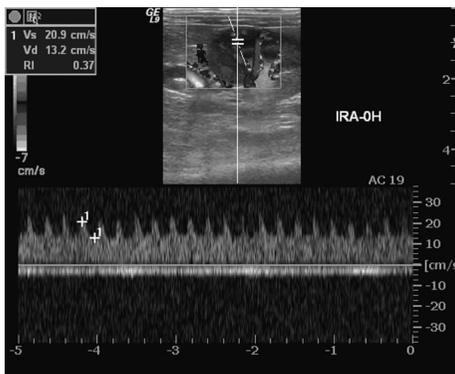


图 1 假手术组 IRA 的血流频谱

2.2 肾组织学的观察 缺血再灌注后 2 h:肾小管出现肿胀,部分细胞出现空泡样变性;缺血再灌注后 8 h:肾小管肿胀加重,管腔内出现坏死脱落组织(封 3 图 5);缺血再灌注后 24 h:肾小管损伤程度最重,表现为大片肾小管上皮细胞肿胀呈空泡样,肾小管中可见大量死亡脱落细胞残留物质,间质及小管内炎性细胞浸润(封 3 图 6)。肾组织学的改变表明缺血再灌注损伤模型建立成功。

表 1 各组肾动脉 RI 的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	MRA	SRA	IRA
假手术组			
2 h	0.42 \pm 0.06	0.38 \pm 0.08	0.35 \pm 0.07
8 h	0.41 \pm 0.10	0.37 \pm 0.10	0.35 \pm 0.11
24 h	0.42 \pm 0.08	0.38 \pm 0.06	0.35 \pm 0.08
I/R 组			
2 h	0.47 \pm 0.14	0.44 \pm 0.09	0.40 \pm 0.07
8 h	0.49 \pm 0.08	0.48 \pm 0.07*	0.45 \pm 0.10*
24 h	0.63 \pm 0.13*	0.57 \pm 0.11*	0.54 \pm 0.09*

*: $P < 0.05$,与假手术组相应时间点比较。

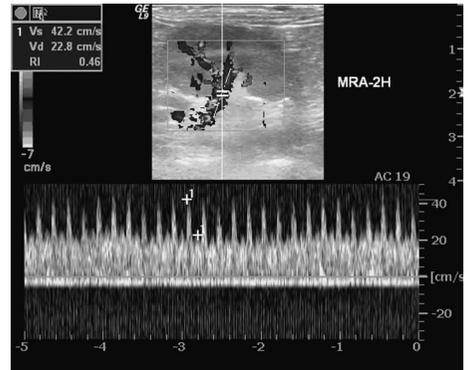


图 2 I/R 2 h 组兔肾 MRA 的血流频谱图

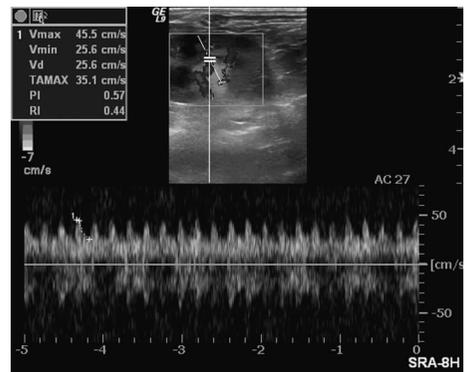


图 3 I/R 8 h 组兔肾 SRA 的血流频谱图



图 4 I/R 24 h 组兔肾 SRA 的血流频谱图

2.3 各亚组肾组织 TNF- α 表达的变化 I/R 组在缺血 1 h 恢复血流再灌注,2 h TNF- α 的表达水平与假手术组相应时间点(封 3 图 7)比较差异无统计学意义($P > 0.05$);再灌注 8、24 h TNF- α 的表达水平逐渐增强(封 3 图 8),与假手术组相应时间

点比较差异有统计学意义($P < 0.05$);且再灌注 8 h 与 24 h TNF- α 的表达水平比较差异有统计学意义($P < 0.05$),再灌注 24 h TNF- α 的表达水平达到高峰,见表 2。

表 2 两组兔肾组织各时间点 TNF- α 的 OD 值比较($\bar{x} \pm s$)

组别	2 h	8 h	24 h
假手术组	0.130 2 \pm 0.027 0	0.132 1 \pm 0.030 0	0.140 5 \pm 0.028 0
I/R 组	0.160 7 \pm 0.033 0	0.187 9 \pm 0.035 0*	0.265 8 \pm 0.040 0*

*: $P < 0.05$,与假手术组比较。

2.4 肾动脉血流动力学变化与肾组织 TNF- α 表达变化的直线相关分析 I/R 组缺血再灌注 2、8、24 h 各时间点 MRA 的 RI 与肾组织 TNF- α 表达呈正相关($r = 0.860, 0.782, 0.836$, 均 $P < 0.05$)。I/R 组缺血再灌注 2、8、24 h 各时间点 SRA 的 RI 与肾组织 TNF- α 表达呈正相关($r = 0.802, 0.822, 0.852$, 均 $P < 0.05$)。I/R 组缺血再灌注 2、8、24 h 各时间点 IRA 的 RI 与肾组织 TNF- α 表达呈正相关($r = 0.894, 0.789, 0.804$, 均 $P < 0.05$)。

3 讨 论

目前彩色多普勒超声已被广泛应用于观察肾脏的血流动力学变化,其中研究最多的参数是 RI。已经实验证明肾缺血再灌注 24 h 内肾动脉可出现明显的血流动力学变化,CDFI 能够准确反映肾内血流情况,是一种有效的早期判定肾 IRI 的诊断方法^[6]。I/R 时,交感神经兴奋,肾素-血管紧张素系统、内皮细胞、白细胞和血小板激活产生的儿茶酚胺、血管紧张素、内皮素(ET)、白三烯、血栓素 A_2 (TXA₂) 等均有收缩血管的作用,导致了肾血管强烈收缩,肾血管内皮细胞依赖性血管舒张减弱。本实验中并未发现再灌注早期血流动力学有明显变化,可能是由于再灌注早期肾组织局部缩血管物质分泌虽然有所增加,但浓度并不太高,其作用并不明显。而随着再灌注时间的延长,ET, TXA₂ 等缩血管物质在肾组织局部堆积,浓度过高,其收缩血管的作用强烈表达。另外 I/R 时会发生白细胞黏附内皮细胞、红细胞和血小板黏附聚集,血细胞的黏附聚集造成血管阻塞,并且以微循环改变为明显,加上内皮细胞损伤,缩血管物质的增多,舒张血管物质的减少诸多因素会导致血管管腔变窄^[7-9];血流加急,在外周对肾血流灌注压和灌注量不变的情况下,血管顺应性下降,最终导致了肾血流的阻力增加。Gunji 等^[10]发现在缺血后恢复血液灌注 24~48 h 后 TXB₂ (TXA₂ 的代谢产物)上升达到峰值。这与本实验所检测到的血流动力学改变是基本符合的。

TNF- α 是创伤或感染后机体最早产生的多功能细胞因子之一,在组织器官的再灌注损伤中起重要作用^[2]。大多实验表明肾小球是产生 TNF 的重要部位,如肾小球系膜细胞、近曲小管上皮细胞以及肾脏中的血细胞均可产生 TNF- α ^[11]。本实验结果表明,在 I/R 各亚组 TNF- α 含量随再灌注时间延长而逐渐增加,分析其原因可能是在 I/R 早期肾内皮细胞、血小板和肾脏免疫细胞激活并释放大量的 TNF- α , TNF- α 是炎症级联反应中起关键作用的细胞因子,也是全身炎症反应的始动介质。在 IRI 后,浸入肾脏的外周单核细胞及肾小球系膜细胞也大量分泌 TNF- α 。过量表达的 TNF- α 在结合肿瘤坏死因子受体(TNF-R)以后,将信号传递给受体胞内的相关信号蛋白,通过直接的细胞毒作用,导致血管收缩以降低肾脏血供,促进中性粒细胞和单核细胞的聚集,诱导其他促炎因子产生,增加肾小

球清蛋白通透性,最终导致肾小球滤过率(GFR)下降。同时 TNF- α 也是重要的炎症趋化因子,能够诱导单核细胞和中性粒细胞趋化浸润到炎症部位,进一步促进 TNF- α 的释放,形成恶性循环, TNF- α 在肾组织中随再灌注时间的延长而逐渐累积。本实验 I/R 组 24 h 检测到 TNF- α 达到峰值,但是 TNF- α 在 I/R 24 h 是否就达到最高峰还有待实验的进一步研究。

本实验的结果表明,I/R 组各时间点的 RI 随着再灌注时间的延长逐渐增高,而肾组织中 I/R 各亚组 TNF- α 的表达也随着再灌注时间的延长逐渐增加,两者呈直线正相关关系。分析原因可能是高浓度的 TNF- α 在肾缺血再灌注中通过介导黏附分子(ICAM)增多,引起血管炎性反应,使血液中 TXA₂ 活性增加、血管舒张因子下降和 ET 增加而导致血管收缩,加重肾缺血,而肾缺血的加重反过来又进一步促进了 TNF- α 的释放。另外 TNF- α 直接的细胞毒作用,也会导致血管收缩,加重肾缺血。

综上所述,当临床怀疑发生肾 IRI 时,可以通过 CDFI 这种无创的手段检测肾动脉 RI 的变化来评价 IRI 的发生,有助于 IRI 的早期诊断与治疗。利用 CDFI 来检测 I/R 的肾动脉的 RI 变化为临床无创、及时的评价肾 IRI 的发生提供了一种可行的方法。

参考文献:

- [1] 李玲,王志刚,景香香,等. 超声组织定征视频法监控兔缺血再灌注肾靶向声学造影实验研究[J]. 中国医学影像技术, 2006, 22(5): 650-652.
- [2] Carozzi S, Nasini MG, Pietrucci A, et al. Immunosuppressive effects of different calcium channel blockers in human kidney allografts[J]. Transplant Proc, 1995, 27(1): 1054-1057.
- [3] 吴建国,张丹,吴新胜,等. 小鼠急性缺血-再灌注肾损伤模型的建立及体会[J]. 医学信息: 手术分册, 2007, 12(20): 1103-1105.
- [4] Yuzbasioglu MF, Aykas A, Kurutas EB, et al. Protective effects of propofol against ischemia/reperfusion injury in rat kidneys[J]. Ren Fail, 2010, 32(5): 578-583.
- [5] 侯小飞,闫龙涛,林雨青,等. 肾动静脉全阻断模型下活体实时检测肾皮质内抗坏血酸变化的研究[J]. 中国微创外科杂志, 2009, 9(1): 69-72.
- [6] 李昆萍,李明星,罗志建,等. 彩色多普勒超声评价兔肾缺血再灌注前后肾动脉血流动力学变化[J]. 临床超声医学杂志, 2010, 12(2): 73-75.
- [7] Singbartl K, Forlow SB, Ley K, et al. Platelet, but not endothelial, P-selectin is critical for neutrophil-mediated acute postischemic renal failure[J]. FASEB J, 2001, 15(13): 2337-2344.
- [8] 郑传东,苟欣. 肾缺血再灌注损伤的内皮素作用的生物学研究[J]. 重庆医科大学学报, 2007, 32(2): 218-220.
- [9] Kosaka H, Yoneyama H, Zhang L, et al. Induction of LOX-1 and iNOS expressions by ischemia-reperfusion of rat kidney and the opposing effect of L-arginine [J]. FASEB J, 2003, 17(6): 636-643. (下转第 3479 页)

质瘤 SHG44 细胞有明显的放射增敏效果。从图 1 可以看出, As_2O_3 能使细胞 Dq 变小, Dq 值下降, 由于 Dq 值代表细胞对射线亚致死损伤的修复能力, 故上述结果提示 As_2O_3 可能通过抑制 SHG44 细胞的修复能力而起放射增敏效应。从表 5 可见 As_2O_3 明显影响细胞周期再分布, $2 \mu\text{mol/L } As_2O_3$ 作用 72 h 后对射线敏感的 G_2/M 期细胞比例增加, 对射线抗拒的 S 期细胞比例减少, 表明细胞生长受阻于 G_2/M 期, 该期的细胞由于处在 RNA 合成和染色质螺旋化状态, 对外界刺激较敏感, 易受各种因素干扰, 提示诱导细胞周期再分布也可能是 As_2O_3 放射增敏作用机制。影响肿瘤细胞放射敏感性的因素主要有: (1)DNA 损伤修复水平; (2) 细胞周期不同时期; (3) 细胞放射敏感性相关的基因, 如 DNA 修复基因、p53 抑癌基因、bax 和 bcl-2 基因等^[17-18]; (4) 氧效应; (5) 谷胱甘肽含量, 谷胱甘肽是修复受损 DNA 所必需的巯基化合物^[19], 与肿瘤放射敏感性呈负相关, 可以直接清除由电离辐射引起的自由基, 减轻射线对肿瘤细胞的间接损伤。

本研究实验初步证明 As_2O_3 具有放射增敏作用, 其作用机制可能是: As_2O_3 本身即诱导细胞凋亡; As_2O_3 增高细胞内活性氧的水平, 促进了电离辐射的损伤效应。这将在以后的实验中继续研究。

参考文献:

[1] 张鹏, 王树叶, 胡龙虎, 等. 三氧化二砷注射液治疗 72 例急性早幼粒细胞白血病[J]. 中华血液学杂志, 1996, 17(2): 58-62.

[2] 楚建军, 苏燎原, 许昌韶, 等. SHG44 胶质瘤细胞放射敏感性的测定与实验方法的筛选研究[J]. 中华放射医学与防护杂志, 2003, 23(4): 255-257.

[3] Zhang P, Wang S, Hu L, et al. Seven years' summary report on the treatment of acute promyelocytic leukemia with arsenic trioxide—an analysis of 242 cases[J]. Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi, 2000, 21(2): 67-70.

[4] 曹娟, 郑杰. As_2O_3 诱导肿瘤细胞凋亡依赖 H_2O_2 途径[J]. 中国病理生理杂志, 2006, 22(6): 1185-1190.

[5] Li Y, Qu X, Qu J, et al. Arsenic trioxide induces apoptosis and G_2/M phase arrest by inducing Cbl to inhibit PI3K/Akt signaling and thereby regulate p53 activation [J]. Cancer Lett, 2009, 284(2): 208-215.

[6] 聂林, 余卫, 何冬梅, 等. 三氧化二砷对肝癌细胞 survivin 基因和端粒酶活性的影响[J]. 肿瘤, 2006, 26(12): 1064-1068.

[7] Doudican NA, Bowling B, Orlow SJ. Enhancement of arsenic trioxide cytotoxicity by dietary isothiocyanates in hu-

man leukemic cells via a reactive oxygen species-dependent mechanism[J]. Leuk Res, 2010, 34(2): 229-234.

[8] Cha Y, Park DW, Lee CH, et al. Arsenic trioxide induces apoptosis in human colorectal adenocarcinoma HT-29 cells through ROS[J]. Cancer Res Treat, 2006, 38(1): 54-60.

[9] 赵园园, 金锋, 梁军, 等. 三氧化二砷对人胃癌耐药细胞系 SGC7901/ADM 耐药逆转及凋亡诱导作用的探讨[J]. 中国肿瘤临床, 2005, 32(11): 611-613.

[10] 王南瑶, 刘琳, 邱少敏, 等. 三氧化二砷对人结肠癌裸鼠移植瘤端粒酶活性及其催化亚单位表达的影响[J]. 东南大学学报: 医学版, 2005, 24(3): 168-170.

[11] 阳东荣, 陈昭典, 单玉喜. 三氧化二砷对前列腺癌 PC-3 细胞生长及 survivin 基因表达的影响[J]. 实用肿瘤杂志, 2006, 21(1): 56-59.

[12] Endoh T, Tsuji N, Asanuma K, et al. Survivin enhances telomerase activity via up-regulation of specificity protein 1- and c-Myc-mediated human telomerase reverse transcriptase gene transcription[J]. Exp Cell Res, 2005, 305(2): 300-311.

[13] 姚茂金, 李洁, 方建珍, 等. 三氧化二砷诱导人膀胱癌 T24 细胞凋亡的实验研究[J]. 实用肿瘤杂志, 2007, 22(4): 332-335.

[14] 王涛, 马梁明, 张华屏, 等. 三氧化二砷联合丁硫氨酸亚砷胺诱导人白血病 K562/ADM 细胞凋亡[J]. 中华肿瘤杂志, 2008, 30(3): 188-190.

[15] 郭红, 吴荣, 迟峰, 等. 三氧化二砷对人宫颈癌 Hela 细胞系的放射增敏作用[J]. 实用肿瘤学杂志, 2007, 21(1): 21-22.

[16] Kumar P, Gao Q, Ning Y, et al. Arsenic trioxide enhances the therapeutic efficacy of radiation treatment of oral squamous carcinoma while protecting bone[J]. Mol Cancer Ther, 2008, 7(7): 2060-2069.

[17] Ai Z, Lu W, Qin X. Arsenic trioxide induces gallbladder carcinoma cell apoptosis via downregulation of Bcl-2[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2006, 348(3): 1075-1081.

[18] 张亚莉, 魏虎来, 孙利军. 三氧化二砷诱导 K562 /ADM 细胞凋亡过程中对 bcl-2, survivin, ROS 表达的影响[J]. 中国肿瘤, 2008, 17(6): 495-498.

[19] 王颖超, 曹励之, 张朝霞, 等. 三氧化二砷诱导 K562 细胞凋亡机制的研究[J]. 肿瘤防治杂志, 2005, 12(14): 1069-1071.

(收稿日期: 2011-06-09 修回日期: 2011-08-18)

(上接第 3476 页)

[10] Gunji H, Kurisaki E, Suto M, et al. Nitric oxide synthase expressions in mice skeletal muscle subjected to ischemia/reperfusion injury[J]. Leg Med (Tokyo), 2003, 5 Suppl 1: S217-220.

[11] Tremblay J, Chen H, Peng J, et al. Renal ischemia-reper-

fusion injury in the rat is prevented by a novel immune modulation therapy[J]. Transplantation, 2002, 74(10): 1425-1433.

(收稿日期: 2011-03-09 修回日期: 2011-07-12)